

DER SEDIERENDE EFFEKT EINES
DIPHENYLMETHAN - DERIVATES

(AX - A 163) IM EEG

DIETER BARTMANN

—

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Anaesthesiologischen Abteilung (Prof. Dr. A. Doenicke) der Chirurgischen Poliklinik (Prof. Dr. F. Holle) und dem EEG-Laboratorium (Prof. Dr. J. Kugler) der Neurologischen Klinik (Prof. Dr. A. Schrader) der Universität München.

Der sedierende Effekt eines
Diphenylmethan-Derivates
(AX - A 163) im EEG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dipl.Ing. Dieter Bartmann
aus
München
1975



mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle
Dekan : Prof. Dr. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 4. 1975

Meiner Mutter gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

- I. Problem
- II. Methode
 - 1. Versuchspersonen
 - 2. Versuchsablauf
 - 3. Verschlüsselung
 - 4. Ableitungstechnik
- III. Material
- IV. Untersuchungsergebnisse
 - 1. EEG
 - 2. Okulogramm
 - 3. Puls
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literatur

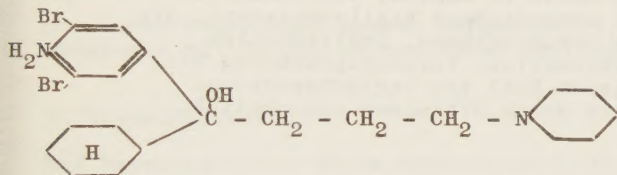
Problem

Es sollte der sedierende Effekt eines

4 - amino - 3,5 - dibrom - - cyclohexyl - (3 - piperidinopropyl) - benzylalkohols (AX-A 163-BS)

durch elektro-grafische Untersuchung bestimmt werden.

Bei der Substanz handelt es sich um ein Diphenylmethan-Derivat. Seine Strukturformel lautet:



Das Präparat ist chemisch dem Antiemetikum Diphenidol verwandt (hergestellt von der Fa. Thomae).

Im Tierversuch fällt die Hemmung zentral ausgelöster Erregung, d.h. die beruhigende Wirkung und die antiemetische Wirkung der Substanz besonders auf. Sie weichen von den Eigenschaften der Neuroleptika, der Ataraktika und der Hypnotika ab. Im Tierexperiment zeigt das Psychosedativum AX-A-163-BS folgendes Wirkungsbild:

Motilität stark gehemmt, nicht barbituratpotenzierend, temperatursenkend oder antikonvulsiv, sedierend, stark antiemetische Wirkung, schwache anticholinerge Wirkung, fehlende Kreislaufwirkung.

Nach den tierexperimentellen Befunden sollte AX-A-163-BS bei der Anwendung am Menschen psychisch dämpfend und antiemetisch wirken.

Bei der klinisch experimentellen Untersuchung sollten die Änderungen folgender Parameter besonders beachtet werden:

- a) Vigilanzänderungen
- b) Besonderheiten der Hirnstromaktivität in den Schlafstadien
- c) Unterschiede gegenüber den physiologischen Schlafstadien
- d) dem subjektiven Befinden und
- e) den objektivierbaren klinischen Erscheinungen

Man muß berücksichtigen, daß die gewählte Untersuchungsmethode zum Messen der Vigilanzschwankungen bestimmten Einflüssen unterliegt.

Die Versuchspersonen haben zu Beginn, beziehungsweise während des Versuchs verschiedene Vigilanzniveaus, die vom vorausgegangenen Schlafrythmus, individuellen Stress, Bereitschaftsreaktion, Versuchsgewöhnung etc. abhängen. Nur eine große Zahl von Versuchspersonen könnte die Bedingungen durch Mittelung ausschalten.

II. Methode

1. Versuchspersonen

An zehn gesunden Versuchspersonen zwischen 22 und 35 Jahren wurde ein doppelter Blindversuch durchgeführt. Es wurden nur männliche Versuchspersonen gewählt, um den Einfluß von EEG-Veränderungen im Zusammenhang mit dem Menstrualzyklus auszuschalten. Die Mehrzahl der Untersuchten waren Medizinstudenten, die sich freiwillig zur Verfügung stellten.

Lfd. Nr.	Alter	Name
Vp	1	Ro.Kl.
	2	Si.Kl.
	3	Po.Iv.
	4	De.Fr.
	5	Ba.Wo.
	6	La.He.
	7	Sch.Be.
	8	Ra.Ha.
	9	Wi.Re.
	10	Ba.Di.

Tab. 1: Alter und Name der Testpersonen

2. Versuchsablauf

Die Versuche fanden am späten Nachmittag im abgedunkelten EEG-Labor der Universitäts-Poliklinik statt. Die Versuchspersonen lagen mit einer Nackenrolle unter dem Kopf auf einer Liege. Der Straßenlärm konnte nicht völlig ausgeschaltet werden.

Die Einnahme des Medikaments erfolgte per os in Tablettenform mit Flüssigkeit. Jeweils 30 Minuten nach Einnahme des Medikaments begann die 30 Minuten dauernde Ableitung des EEG. Simultan wurden das EKG und das Okulogramm aufgezeichnet.

Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, möglichst entspannt mit geschlossenen Augen zu liegen.

3. Verschlüsselung

Die Versuchsreihen waren randomisiert. Der Verteilerschlüssel wurde erst nach Abschluß der Untersuchung bekanntgegeben. Die Versuchspersonen erhielten 100 mg bzw. 200 mg der Substanz in äußerlich nicht unterscheidbaren Kapseln, um sie per os einzunehmen.

Insgesamt wurden 20 Elektrogramme registriert.

VP	1. Tag	8. Tag
1	2	1
2	1	2
3	1	2
4	1	2
5	2	1
6	2	1
7	1	2
8	1	2
9	2	1
10	1	2

Tab. 2: Verteilerschlüssel der Substanzen

1 = 200 mg Prüfsubstanz
2 = 100 mg Prüfsubstanz

Zwischen der ersten und zweiten Verabreichung des unterschiedlich dosierten Medikaments wurde ein Zeitintervall von mindestens einer Woche gefordert und eingehalten. Die Versuchspersonen sollten am Versuchstag Alkohol und Nikotin meiden. Vor und nach der Untersuchung wurden die Versuchspersonen nach ihrem subjektiven Befinden befragt.

Es wurden folgende neurologische Elementarbefunde erhoben:

Finger - Fingerversuch
Finger - Nasenversuch
Seiltänzerblindgang
Romberg

Die Pulsfrequenz wurde aus dem simultan registrierten EKG ermittelt. Anschließend wurden die Ergebnisse in Kurven dargestellt und Mittelwertsberechnungen erstellt.

4. Ableitungstechnik

Die Ableitungen wurden poligraphisch mit dem Neuroscript der Fa. Hellige registriert. Auf den Kanälen 1 bis 8 wurden das EEG, auf dem Kanal 9 das Okulogramm (OG) und auf Kanal 10 das EKG geschrieben. Zum Ableiten des Elektroencephalogramms wurden die Elektroden mittels Elektrodenhauben in zwei paramedianen Längsreihen angelegt. Sie waren in gleichen Distanzen voneinander frontal, praecentral, central, parietal und occipital angebracht.

Zum Aufzeichnen der raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen wurden kreisförmige Klebeelektroden an den lateralen Augenwinkeln fixiert. Die Pulsfrequenz wurde aus der EKG-Aufzeichnung ermittelt, die in der ersten Ableitung erfolgte.

III. Material

Es stehen uns 2 x 10 EEG-Kurven mit je 30 Minuten Schreibzeit bei einem Papiervorschub von 15 mm/sec. und 20 Protokollbögen mit den subjektiven Angaben und den neurologischen Elementarbefunden zur Verfügung. Das Auswerten der Elektroencephalogramme erfolgte visuell durch einen mit der Vigilanzbestimmung besonders vertrauten Arzt. Das EEG wurde in 40 Sekunden - Zeiteinheiten (sog. Epochen) eingeteilt und die Vigilanz (der Wachheitsgrad) und die Schlaf-tiefe in einer nach Loomis von Kugler modifizierten Einteilung visuell bestimmt.

SCHLAFSTADIEN

Rechtsch.	STADIENBEZEICHNUNG					EEG - MUSTER	
	GIBBS	DEMENT	LOOMIS	VERHALTEN	ROTH	FÜHRENDES KENZ.	REAKTION
W				Wachheit	A ₀	Normvariante	Lidschlußeffekt
1	very slight sleep	I	A	Ermüdung	A ₁ A ₂	α diffus α spärlich	Lidschlußeffekt
2	light s.	II	B	Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂	flache θ θ klein θ hoch	fehlt Vertex - Wellen
3	moderately deep s.	III	C	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	hohe θ, 30 % t hohe θ, 50 % t hohe θ, 80 % t	K - Komplex
4	very deep	IV	D	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	δ, 30 % t δ, 50 % t δ, 80 % t	breite K-Kompl. δ - Aktivität
REM	early morning s.	V	E	Tiefer Schlaf	E	δ kontinuierlich	fehlt
	I/REM = rapid eye movements			Periode d. Augen- bewegungen	PAB	A ₁ - B ₂ Augenbewegungen	fehlt (B ₀) oder Vertex Wellen

Abb. 1: Einteilung der Schlafstadien nach Loomis, modifiziert von Kugler

A₀ stellt hierbei das Wachstadium dar. A₁ und A₂ werden die Stadien der eingeengten Vigilanz bezeichnet. Charakteristisch für das Einschlafen sind vorübergehendes Abflachen der Kurven mit Ersatz des α -Rhythmus durch niedrige δ -Wellen (B₀) und der Zunahme kleiner σ - und θ -Wellen (B₁). Kennzeichen des leichten Schlafes sind hohe δ - und σ -Wellen. Das Verhalten bei mittlerem und tiefem Schlaf (D-Stadien) ist gekennzeichnet durch Amplitudenzunahme und Frequenzminderung der δ -Wellen.

Für die graphische Darstellung der Vigilanz wird die Treppenform bevorzugt, da alle Zahlenwerte die Mittelwerte über 40-Sekunden-Zeiteinheit ausdrückt und nicht den kontinuierlichen Ablauf darstellen.

A ₀	=	0
A ₁	=	1
A ₂	=	2
B ₀	=	3
B ₁	=	4
B ₂	=	5
C ₀	=	6
C ₁	=	7
C ₂	=	8
D ₀	=	9
D ₁	=	10
D ₂	=	11
E ₀	=	12

Tab. 4: Transformation der Schlafstadienbezeichnung in Zahlenwerte

Damit ist die quantitative Bestimmung der Schlaftiefe nach dem EEG möglich.

Zu Beginn der Ableitung wurde die Versuchsperson aufgefordert, die Augen kurz zu öffnen und dann wieder zu schließen, um den on - off-Effekt als Ausdruck der visuellen Blockade-Reaktion zu überprüfen. Darauf wurde kontinuierlich 30 Minuten registriert. Der Weckreiz erfolgte durch erneutes Auffordern zum Öffnen und Schließen der Augen.

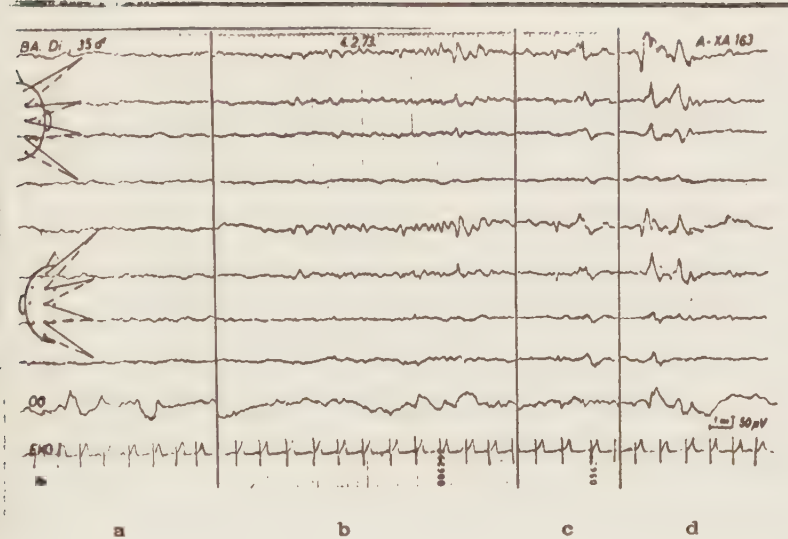


Abb. 2: Verschiedene EEG-Stadien einer gesunden Versuchsperson nach 100 mg A-XA 163.

- a) Ausgangsverhalten mit niedriger Grundtätigkeit und regelmäßigen 11-12/sec. Spindeln von 20 mV (W).
- b) Langsamere Tätigkeit (Stadium 1)
- c) Langsame Tätigkeit, kleine Vertexwellen, K-Komplex und angedeutete Sigma-Spindeln (Stadium 2)
- d) Hohe, langsame Wellen und K-Komplexe (Stadium 2)

Im Okulogramm (OG) bei

- a) rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes
- b) niedrige, langsame Bulbusbewegungen
- c) nur EEG-Einstreuung
- d) einstreuender K-Komplex, anschließend langsame Bulbusbewegung

IV. Untersuchungsergebnisse

Besondere Abweichungen vom physiologischen Verhalten des EEG waren nicht zu erkennen. Die spontanen Vigilanzschwankungen der Einzelversuche zeigen keine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich ihrer Verteilung und ihrer Maxima. (Abb. 3 bis 8). Die Bildung von Gruppen (nach Verteilerschlüssel) und die Berechnung von Mittelwerten ließ jedoch Unterschiede erkennen. (Abb. 9 bis 12).

Um den Effekt der Gewöhnung an die Untersuchungssituation zu prüfen, wurden die Ergebnisse der Analyse aller EEG-Kurven der ersten Untersuchungen zusammengefaßt. Aus der Abb. 9 ist ersichtlich, daß sich ein Mittelwert der Vigilanz-Indices von 1,83 ergab. Das entspricht oberen Grenzbereichen, wie wir sie auch bei Gruppen von gesunden Versuchspersonen nach Gabe von Plazebo festgestellt haben. (Höhere Indices weisen auf eine stärkere Vigilanzminderung mit Übergang in Schlafstadien hin.)

Die Bildung der Mittelwerte der Vigilanzindices aus den zweiten Untersuchungen Abb. 10 (1 Woche später durchgeführt) ergibt den höheren Indexwert von 2,94. Dieser Wert drückt beginnende Schläfrigkeit aus. Der Unterschied der Mittelwertindices zeigt, daß sich die Versuchspersonen bei der zweiten Versuchsreihe an die Untersuchungssituation gewöhnt hatten und mit einer Zunahme spontaner Schlafstadien reagierten. Deshalb muß beim Vergleich von Medikamenten, deren Effekt geprüft werden soll, auf die Verteilung in gleiche Gruppen bei den ersten und zweiten Untersuchungen geachtet werden. Jede der zu einer Gruppe zusammenfassenden Substanzen soll sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten Versuchsreihe vertreten sein. (Hier 4:6, siehe Verteilerschlüssel. In dieser Untersuchung wurden nur die Dosen unterschiedlich gewählt (100 mg bzw. 200 mg).

Die Auswertung der Hypnogramme (oder Vigilogramme) in bestimmten Zeitabschnitten zeigt, daß die Unterschiede zwischen dem sedierenden Effekt von 200 mg und 100 mg vorwiegend in der Zeitspanne von der 36. bis 54. Minute nach Einnahme in der EEG-Ableitung zum Ausdruck kommen; davor und danach bestehen kaum verwertbare Unterschiede. Daraus kann man schließen, daß der maximale Effekt von 200 mg AX-A 163 in dieser Zeitspanne einsetzt und abläuft und sich danach wahrscheinlich weitgehend ausgleicht.

(Das bildet eine Erklärung für die fehlenden oder nur sehr geringen Unterschiede bei den psychoexperimentellen Untersuchungen, die anschließend durchgeführt wurden.)

Die Werte für K - Komplexe, Vertex - Wellen und andere Graphoelemente sind aus den Abb. 13 - 16 zu ersehen. Die Zahlen geben die absolute Häufigkeit der Elemente an. Genaue Zahlenangaben sind aus der Tabelle Abb. 16 zu entnehmen.

Die Analyse der besonderen Graphoelemente der EEG-Kurven zeigt, daß die Sigma-Spindeln flüchtiger, leichter Schlafstadien nach 200 mg häufiger auftraten als nach 100 mg. Dieses Resultat fügt sich zu den geringen Unterschieden der Vigilanz-Indices. Abb. 13/14. In den Ermüdungs- und Einschlafstadien traten langsame sinusähnliche koordinierte, horizontale Pendelbewegungen der Augen auf. Die Aufzeichnung der Augenbewegungen dient zum Erkennen motorischer Aktivitätsformen. Aus der Analyse der raschen Augenbewegungen des Wachzustandes ergibt sich ein weiteres Argument, das einen etwas stärkeren sedierenden Einfluß von 200 mg AX-A 163 gegenüber der 100 mg-Dosis bestätigt: Nach 200 mg kommt es zu einer stärkeren Abnahme der Index-Werte der raschen Augenbewegungen als nach 100 mg.

Die Indexwerte der langsamen Augenbewegungen, die bei beginnender Schläfrigkeit zunehmen, verhalten sich zu den raschen Augenbewegungen gewöhnlich reziprok. Nach 200 mg AX-A 163 sind Indexwerte der langsamen Augenbewegungen über 5 etwas häufiger als nach 100 mg. Abb. 11/12.

Subjektives Empfinden:

Aus den Angaben über "Schläfrigkeit" oder "Wachheit" nach den Untersuchungen ergeben sich keine verwertbaren Unterschiede. Zieht man die Aussagen, die am Tag nach dem Experiment eingeholt wurden, zu Vergleichen heran, gelangt man zu Unterschieden. Am Abend nach der Gabe von 200 mg bestand häufiger Schläfrigkeitsgefühl, Nervosität, vereinzelt auch Kribbeln in den Beinen und in der nachfolgenden Nacht relativ langer und tiefer Schlaf.

Doch merkten fast ebenso viele Versuchspersonen keinerlei subjektive Besonderheiten. Man kann den Unterschieden in den subjektiven Angaben keine besondere Bedeutung beimessen.

In den neurologischen Elementarbefunden gab es keine wesentlichen Unterschiede.

Die Bildung des Mittelwertes der Indices aus den Gruppen 1 und 2 (Dosis von 200 mg = Gr. 1, Dosis von 100 mg = Gr. 2) ergab ebenfalls Unterschiede.

Für die Gruppe 2 nach Gabe von 100 mg AX-A 163 wurde ein mittlerer Vigilanzindex von 2,3 festgestellt (Abb. 11). Für die Gruppe 1 (200 mg - Gabe) ergab sich der höhere Indexwert von 2,5 (Abb. 12). Daraus kann man schließen, daß eine höhere Dosis zu einem stärker sedierenden Effekt führt. Er scheint allerdings nicht mit den Werten nach klassischen Hypnotika vergleichbar zu sein.

Einzelne Versuchspersonen erreichten bei 200 mg AX-A 163 die tiefsten Schlafstadien. Integrieren wir die Flächen der graphischen Darstellung (Abb. 17), so ergibt das ein Verhältnis von $F G_1 : F G_2 = 97 : 89$.

Die Pulsfrequenz wurde als Zahl der QRS-Komplexe pro Minute gezählt.

Das EKG ließ keine qualitativen Veränderungen erkennen. Die niedrige Herzfrequenz und der ruhige Verlauf anderer vegetativen Funktionen ist durch den verminderten Energiebedarf in Ruhelage und im Schlaf bedingt.

Die durchschnittliche Pulsfrequenz vor Versuchsbeginn (im Stehen) betrug

bei Gruppe 1	77,1/min
bei Gruppe 2	88,8/min.

Im Liegen ging die Pulsfrequenz bei Gruppe 1 auf 70,7/min, bei Gruppe 2 auf 68,4/min zurück und fiel während der Ableitungszeit mit zunehmender Schlaftiefe auf einen Durchschnittswert bei Gruppe 1 auf 67,6/min, bei Gruppe 2 auf 65,6/min.

Nach Versuch lag die Pulsfrequenz (im Stehen) bei Gruppe 1 bei 80,1/min, bei Gruppe 2 bei 81,6/min.

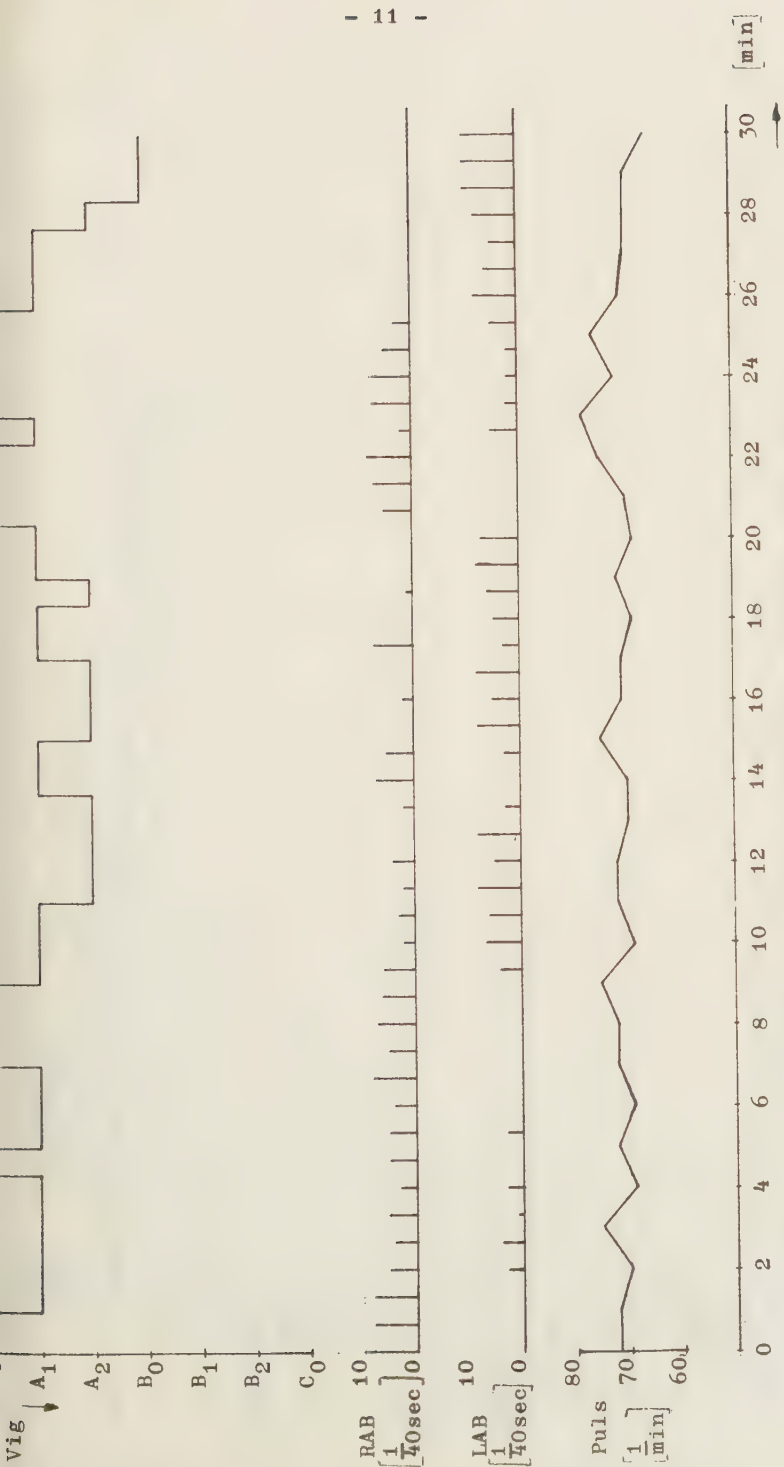


Abb. 3: Graphische Darstellung des 1. Einzelversuchs von Versuchsperson 6 nach Einnahme von 100 mg AX-A 163

RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen

LAB = Indexwerte der langsamen Augenbewegungen

Puls = Pulsfrequenz

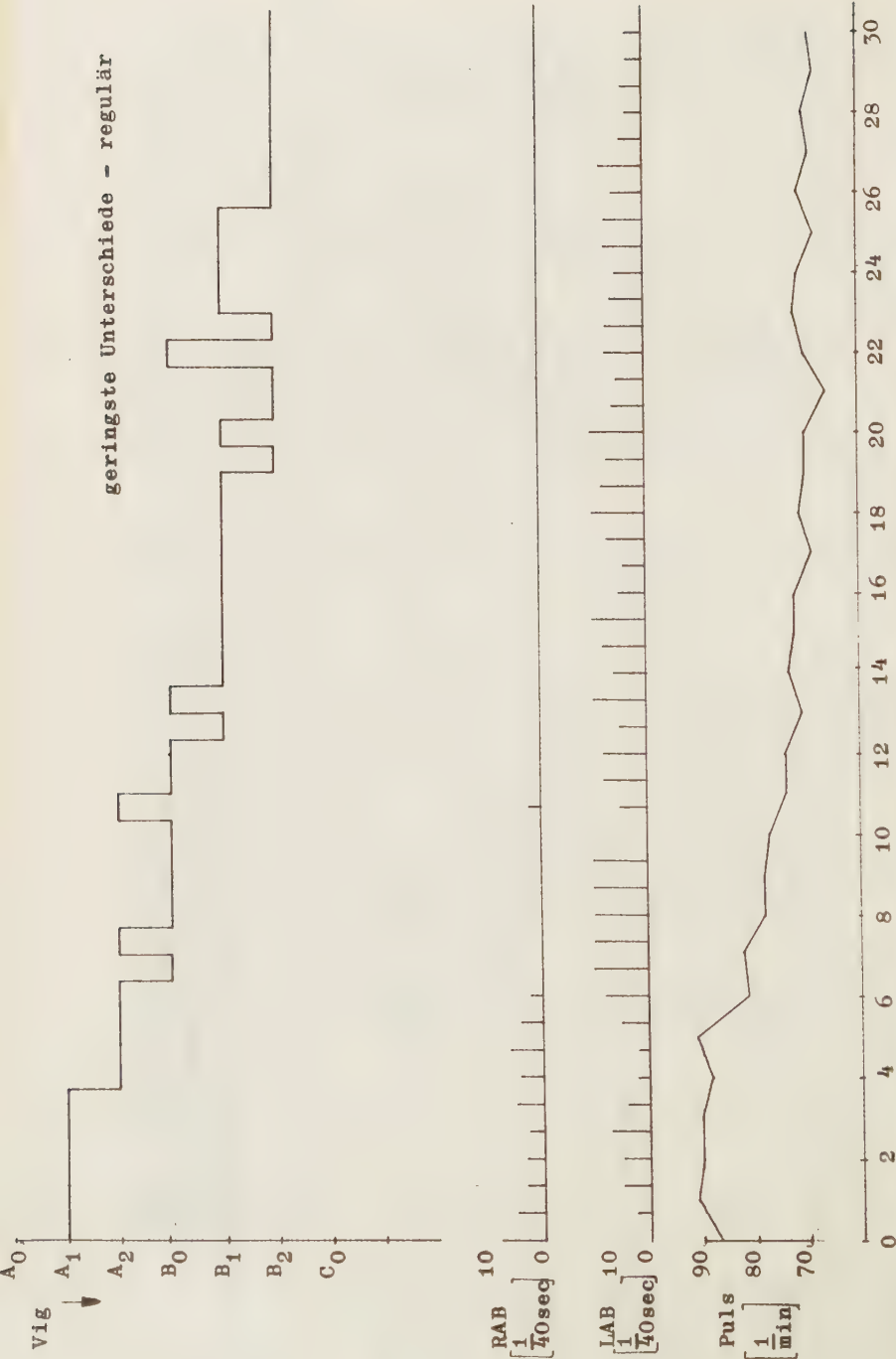


Abb. 4: Graphische Darstellung des 2. Einzelversuchs von Versuchsperson 6 nach Einnahme von 200 mg AX-A 163

RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen

LAB = Indexwerte der langsamen Augenbewegungen

Puls = Pulsfrequenz

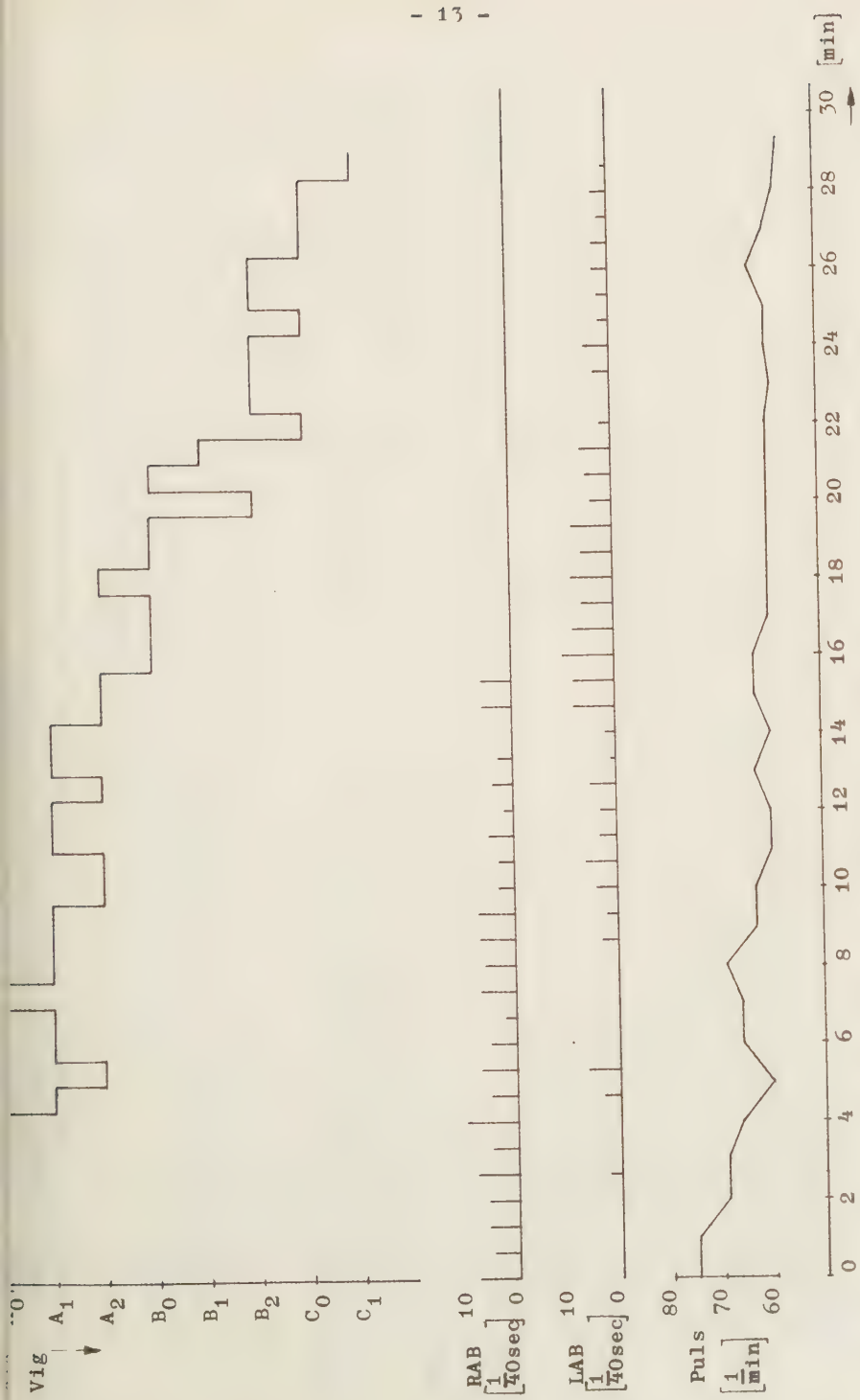


Abb. 5: Graphische Darstellung des 1. Einzelversuchs von Versuchsperson 1
 nach Einnahme von 100 mg AX-A 163
 RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen
 LAB = Indexwerte der langsamen Augenbewegungen
 Puls = Pulsfrequenz

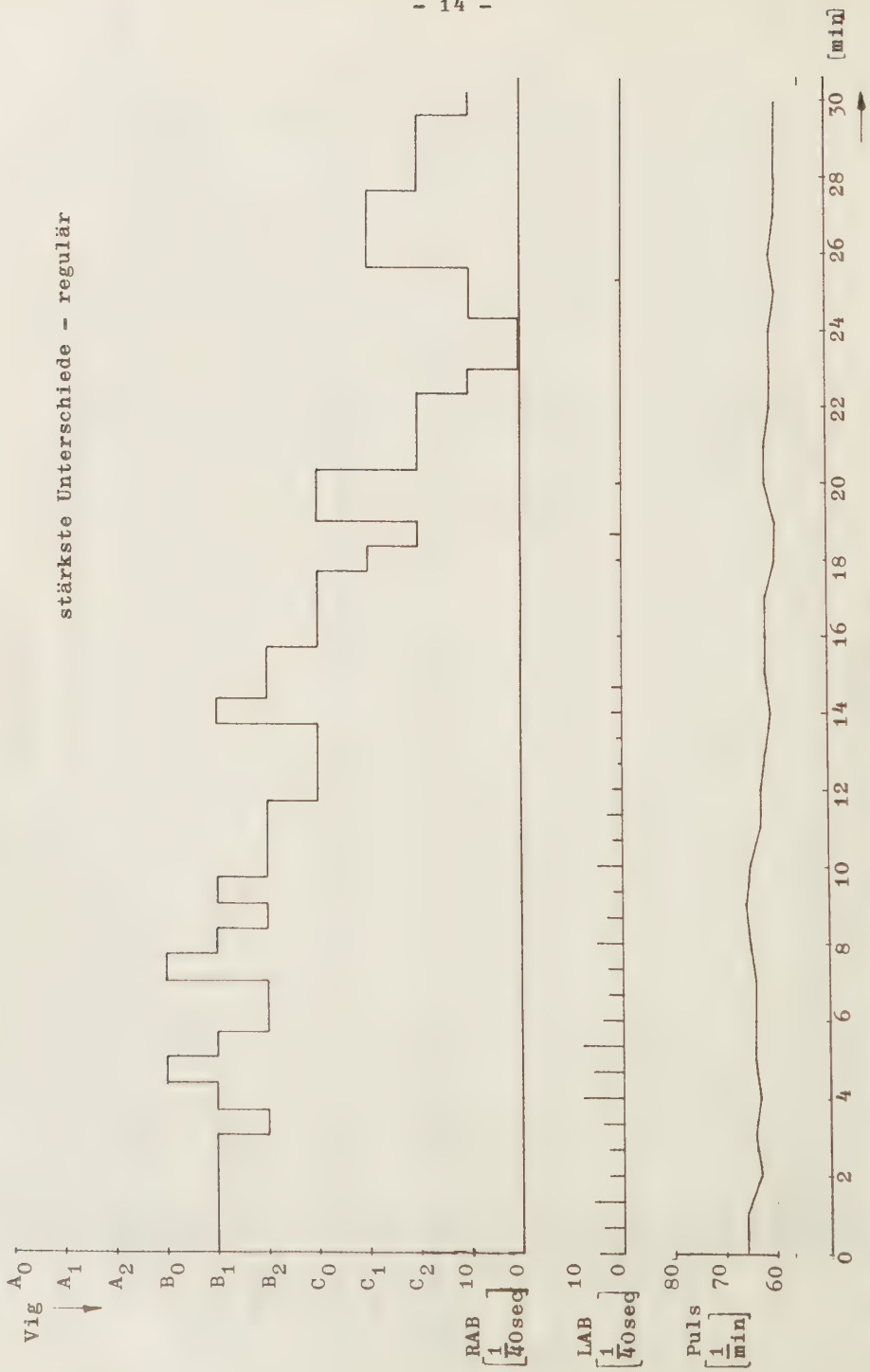


Abb. 6: Graphische Darstellung des 2. Einzelversuchs von Versuchsperson 1
nach Einnahme von 200 mg AX-A 163
RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen



Abb. 7: Graphische Darstellung des 1. Einzelversuchs von Versuchsperson 8 nach Einnahme von 200 mg AX-A 163
 RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen
 LAB = Indexwerte der langsamen Augenbewegungen
 Puls = Pulsfrequenz

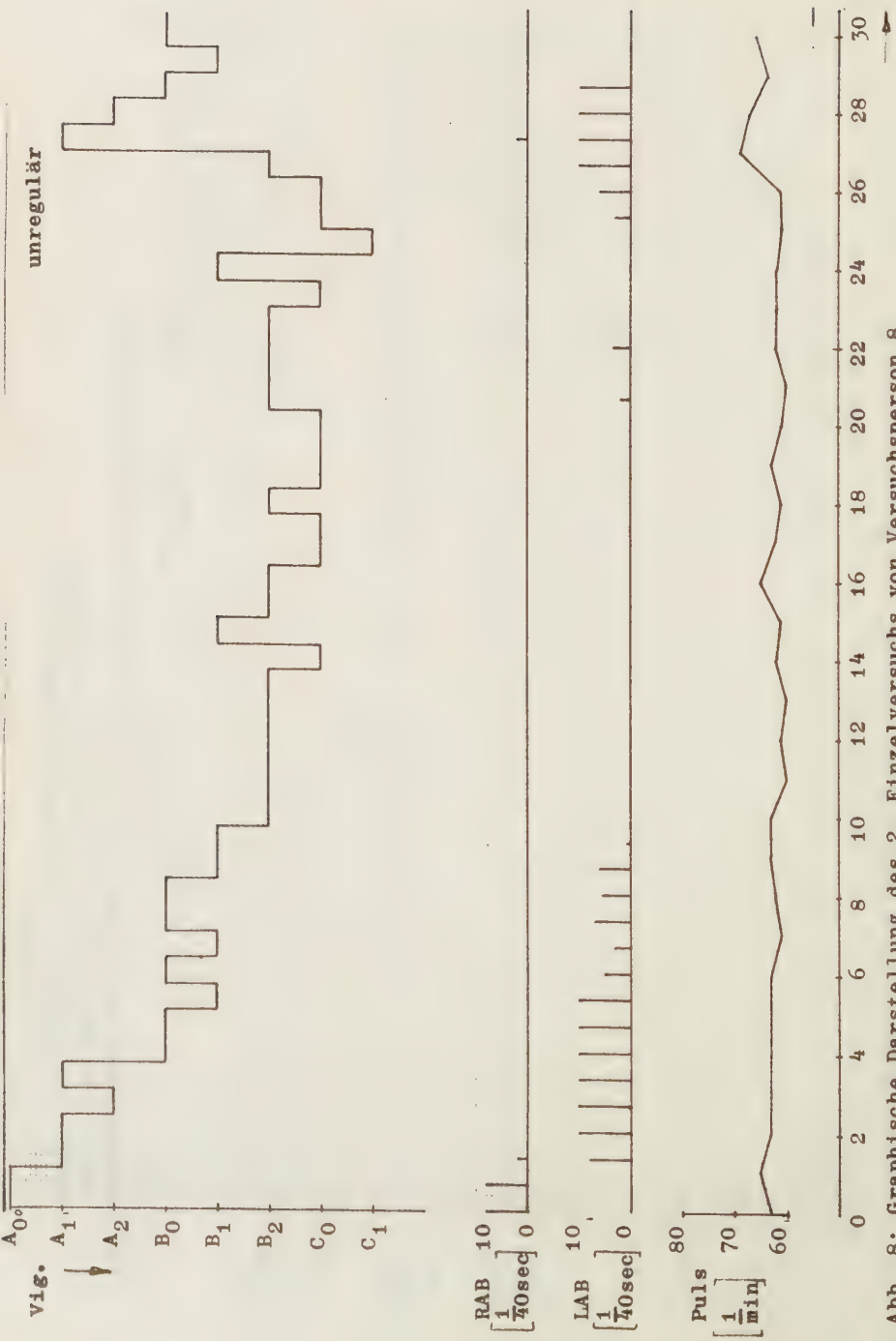


Abb. 8: Graphische Darstellung des 2. Einzelversuchs von Versuchsperson 8 nach Einnahme von 100 mg AX-A 163
RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen
LAB = Indexwerte der langsamen Augenbewegungen
Puls = Pulsfrequenz

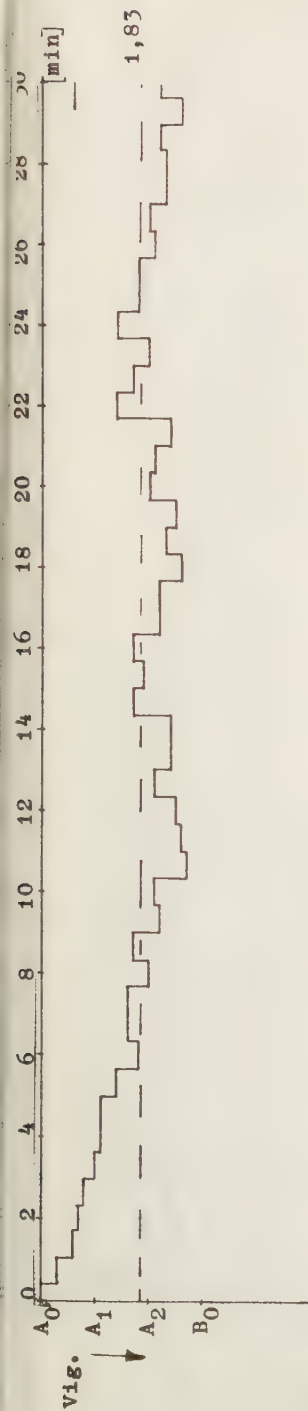


Abb. 9: Vigilanzstadien aller aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen von den ersten Versuchen

2. Versuch

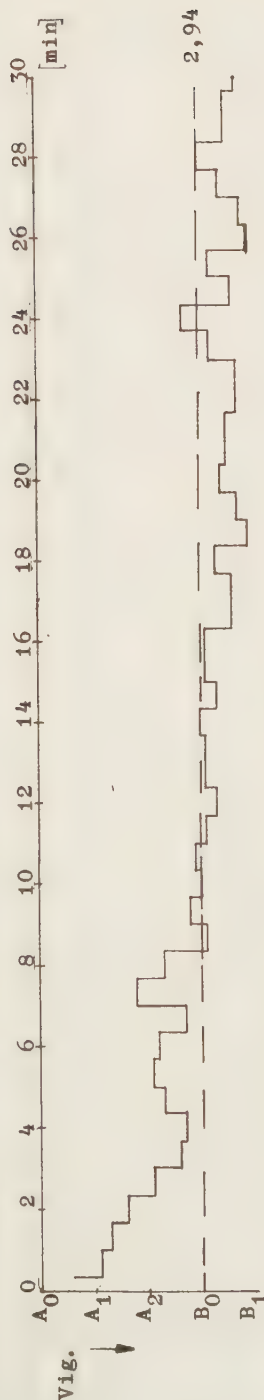


Abb. 10: Vigilanzstadien aller aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen von den zweiten Versuchen

Gruppe 2 (100 mg AX-A 163)

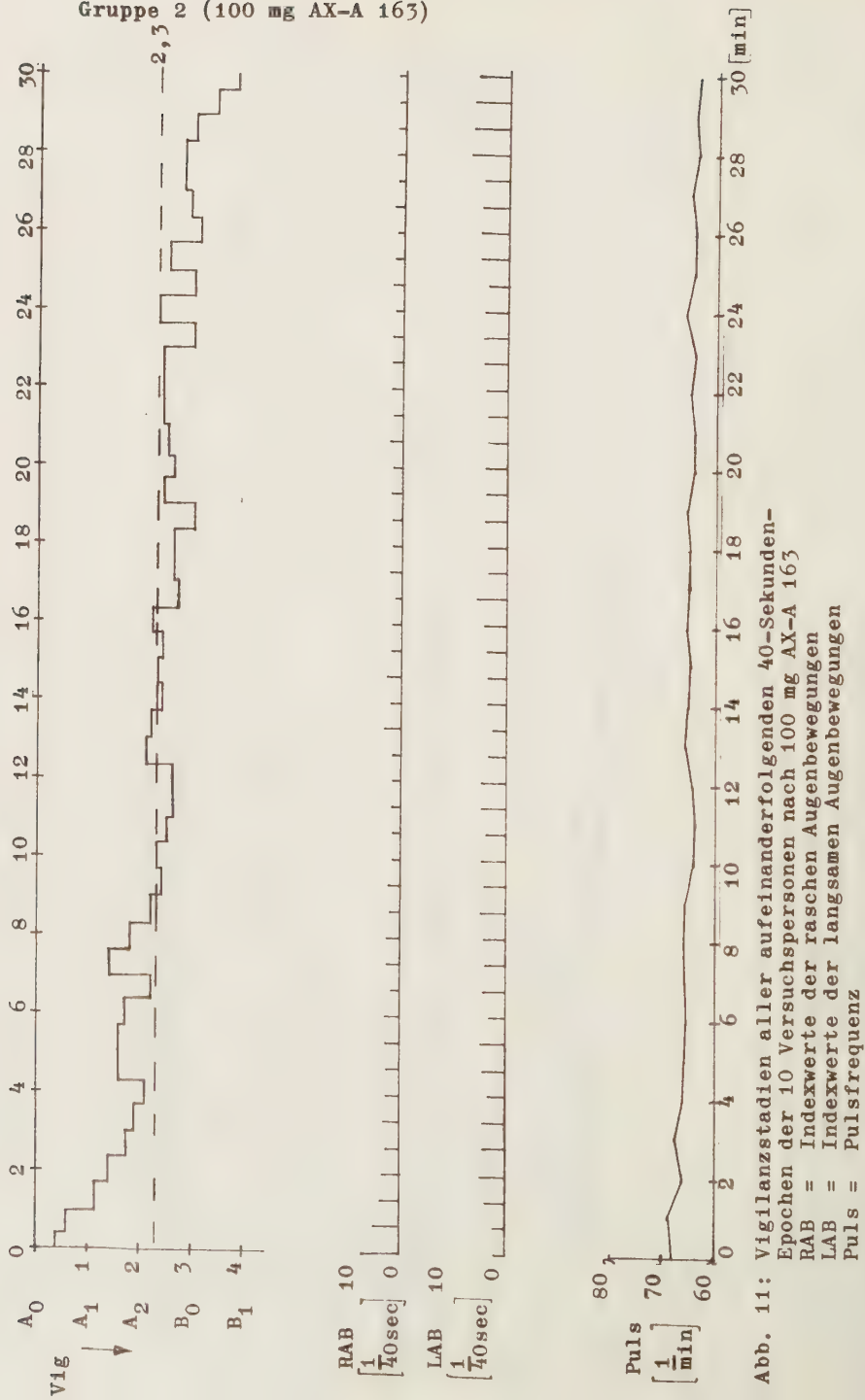


Abb. 11: Vigilanzstadien aller aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen der 10 Versuchspersonen nach 100 mg AX-A 163
 RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen
 LAB = Indexwerte der langsamen Augenbewegungen
 Puls = Pulsfrequenz

Gruppe 1 (200 mg AX-A 163)

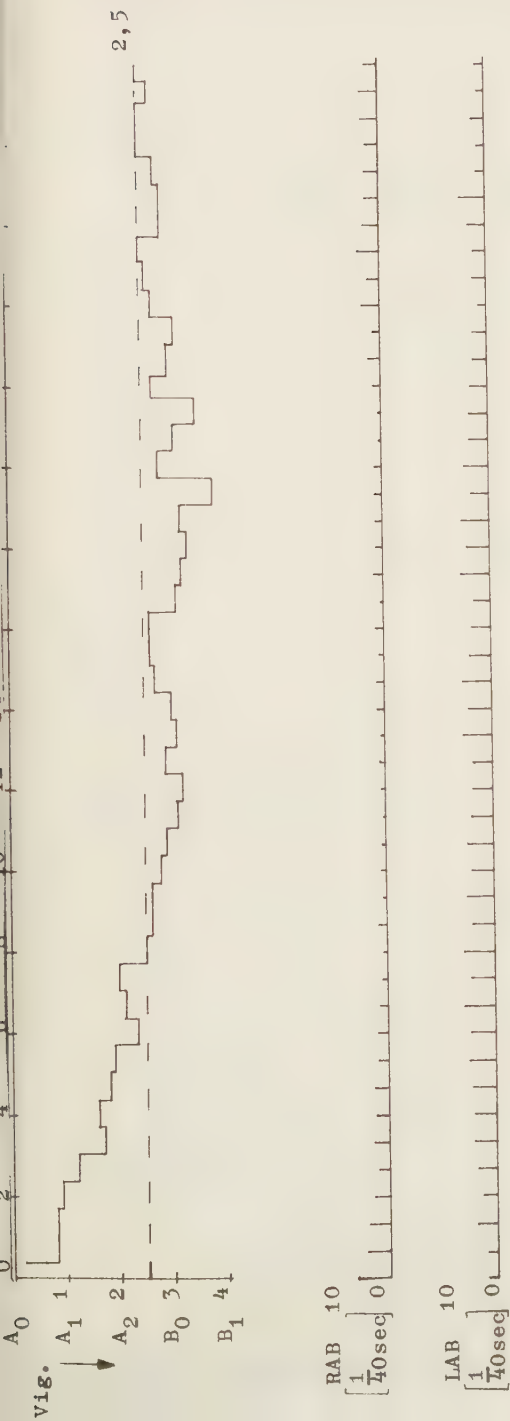


Abb. 12: Vigilanzstadien aller aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen der 10 Versuchspersonen nach 200 mg AX-A 163
 RAB = Indexwerte der raschen Augenbewegungen
 LAB = Indexwerte der langsamen Augenbewegungen
 Puls = Pulsfrequenz

Gruppe 2 (100 mg AX-A 163)

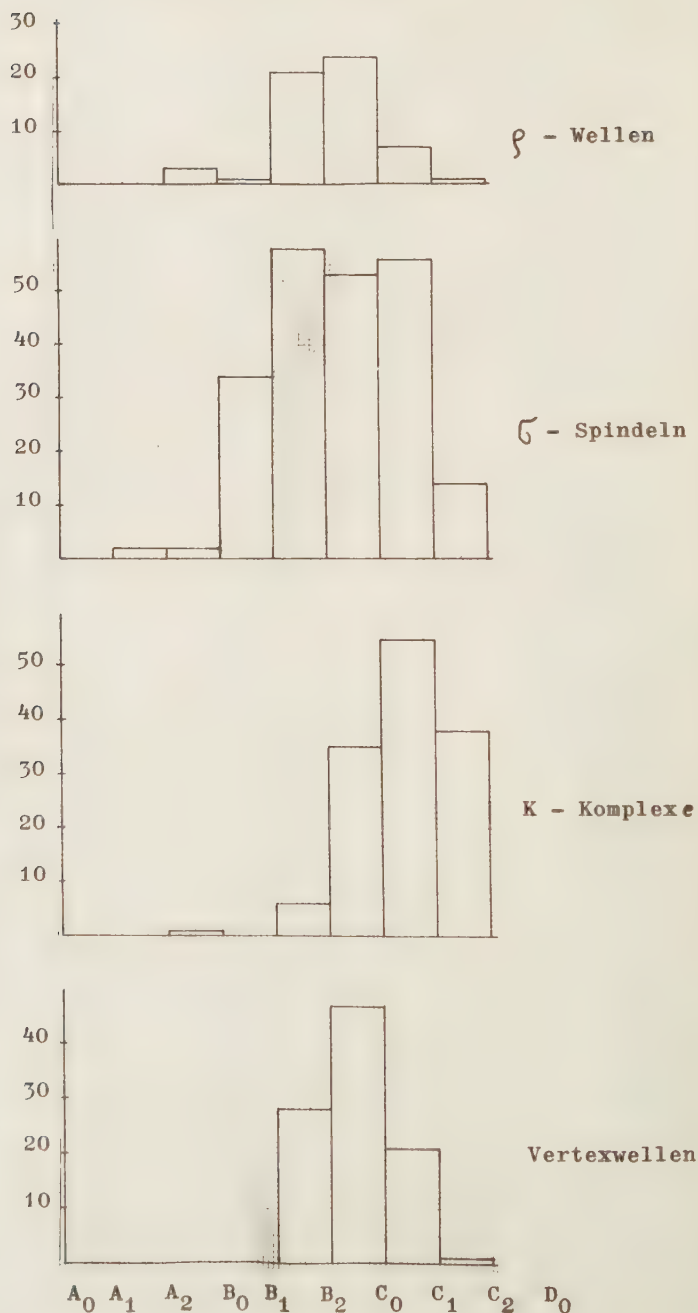
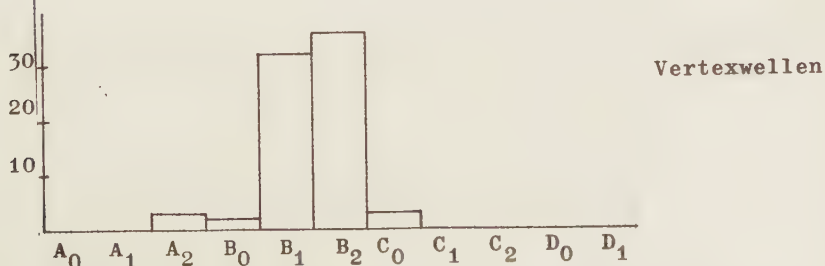
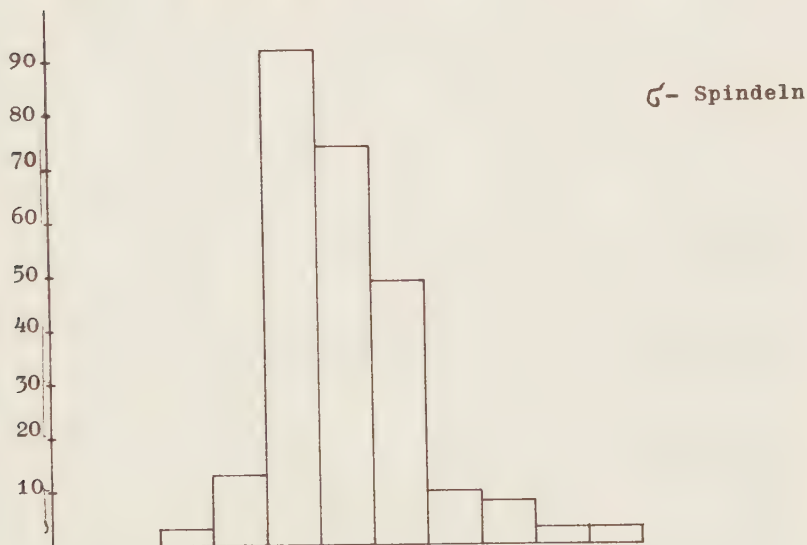
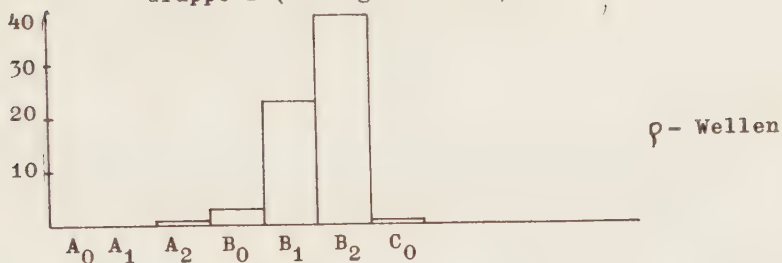


Abb. 13: Indexwerte bzw. Häufigkeit bestimmter Graphoelemente in den einzelnen EEG-Stadien von 10 Versuchspersonen nach Einnahme von 100 mg AX-A 163

Gruppe 1 (200 mg AX-A 163)



ZAHLEN DER GRAPHO - ELEMENTE

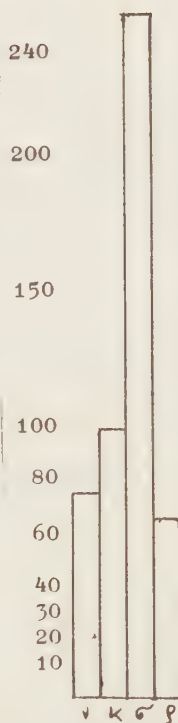
	Gruppe 2 (100 mg)				Gruppe 1 (200 mg)			
	V	K	G	g	V	K	G	g
A ₁			2					
A ₂	1	1	2	3	3		3	1
B ₀			34	1	2	2	13	3
B ₁	28	6	58	21	32	3	92	23
B ₂	47	35	53	24	36	40	74	39
C ₀	22	55	56	7	3	38	49	1
C ₁	1	38	14	1		13	10	
C ₂						4	8	
D ₀							3	
D ₁							3	
	99	135	219	57	76	100	255	67

Abb. 15: Indexwerte bzw. Häufigkeit bestimmter Graphoelemente nach Einnahme von 200 und 100 mg AX-A 163

Graphoelemente

1. Gruppe (200 mg AX-A 163)

	V	K	G	g
VP 1	7	23	60	-
2	-	-	-	-
3	12	-	2	-
4	2	2	-	-
5	12	2	20	-
6	19	9	49	55
7	-	-	-	-
8	6	-	5	1
9	16	5	49	11
10	2	59	70	-
	76	100	255	67



2. Gruppe (100 mg AX-A 163)

	V	K	G	g
VP 1	2	22	27	12
2	2	1	15	2
3	4	-	-	-
4	6	-	7	-
5	12	14	55	31
6	-	-	6	-
7	-	-	-	-
8	58	27	39	12
9	-	-	1	-
10	15	71	69	-
	99	135	219	57

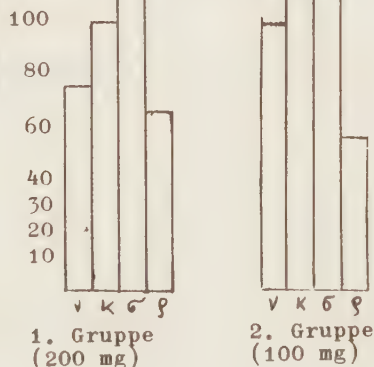
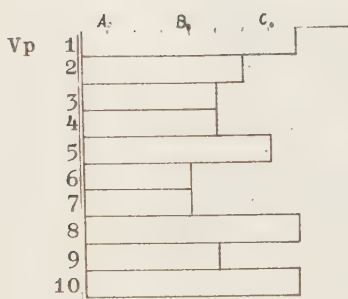
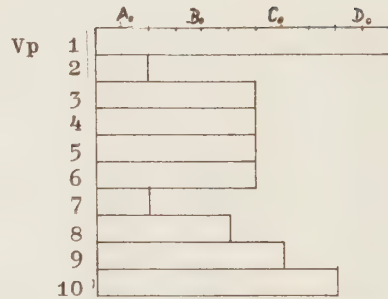


Abb. 16: Indexwerte bzw. Häufigkeit bestimmter Graphoelemente nach Einnahme von 200 und 100 mg AX-A 163

Maximal erreichte Schlafentiefe



Gruppe 1 (200 mg AX-A 163)



Gruppe 2 (100 mg AX-A 163)

Abb. 17: Maximale Schlafentiefen der Versuchspersonen nach Einnahme von 200 bzw. 100 mg AX-A 163

Gruppe 2 (100 mg AX-A 163)

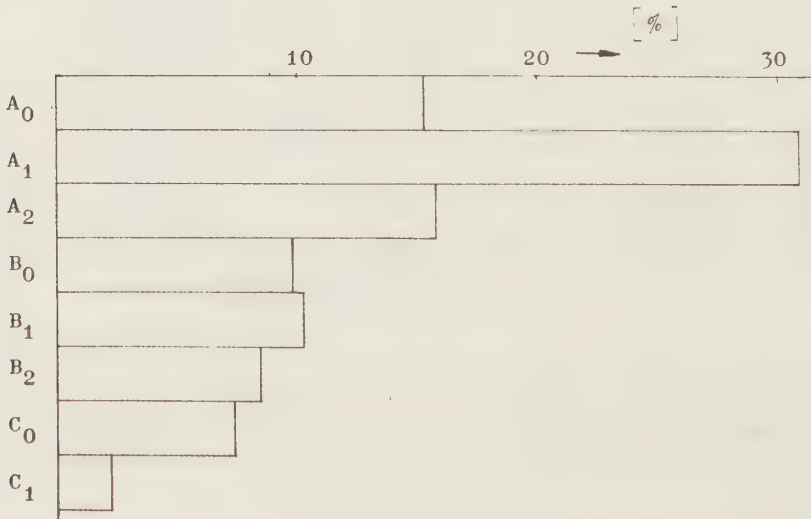


Abb. 18: Prozentualer Anteil der einzelnen Stadien des EEG an der gesamten Ableitungszeit bei 100 mg AX-A 163

Gruppe 1 (200 mg AX-A 163)

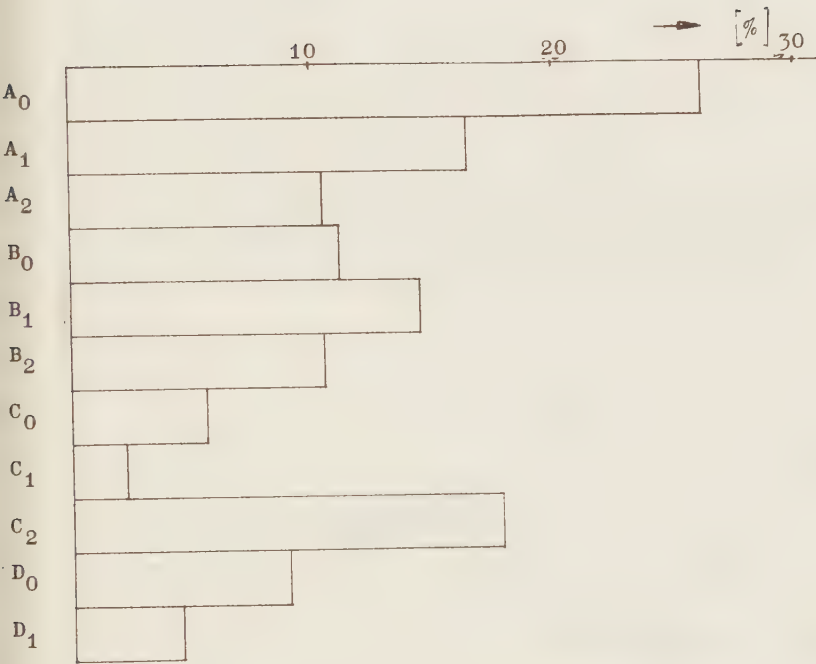


Abb. 19: Prozentualer Anteil der einzelnen Stadien des EEG an der gesamten Ableitungszeit bei 200 mg A-XA 163

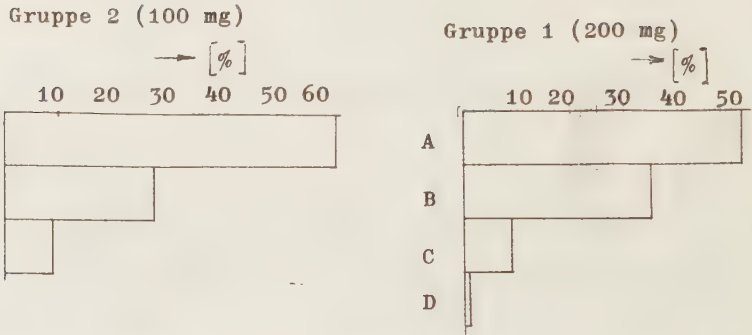
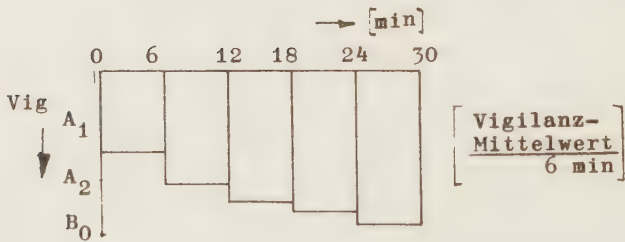
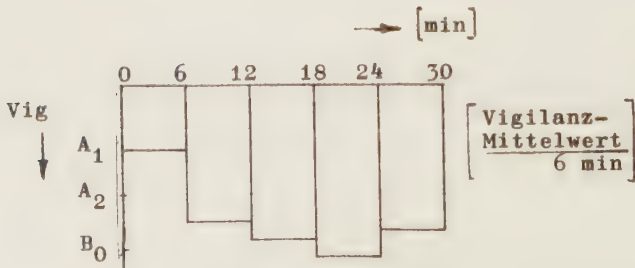


Abb. 20: Graphische Darstellung der zusammengefaßten A -, B -, C - und D -Stadien



Gruppe 2 (100 mg AX-A 163)



Gruppe 1 (200 mg AX-A 163)

Abb. 21: Säulendarstellung der Vigilanzmittelwerte in 6 Minuten Intervallen

V. Diskussion

Die Aufteilung der Versuche hatte dazu geführt, daß die Dosen von 200 mg AX-A 163 bei den als ersten durchgeführten Untersuchungen 6 x, bei den als zweiten durchgeführten Untersuchungen dagegen nur 4 x vertreten waren. Der zu berücksichtigende zusätzliche Effekt der besseren Entspannung bei zunehmender Gewöhnung an die Versuchssituation konnte somit die kleineren Dosen von 100 mg AX-A 163 begünstigen. Bei gleicher Verteilung der unterschiedlichen Dosen wäre zu erwarten, daß die Unterschiede zwischen 200 mg und 100 mg AX-A 163 deutlicher würden. Dennoch können wir aber aus unserer Erfahrung und dem Vergleich mit anderen Untersuchungen dieser Art, bei denen Versuche auch mit Placebo durchgeführt wurden, auf einen nur sehr geringen sedierenden Effekt von AX-A 163 schließen. Um ihn exakt zu quantifizieren, wären Vergleiche mit Placebo erforderlich.

VI. Zusammenfassung

An zehn Versuchspersonen wurde in Doppelblindversuchen der sedierende Effekt von 100 mg bzw. 200 mg AX-A 163 festgestellt.

30 Minuten nach Tabletteneinnahme wurde EEG, OG und EKG registriert.

Der Indexwert für das mittlere Vigilanzniveau betrug bei 100 mg 2,3, bei 200 mg 2,5.

Größte Schlaftiefe war bei 100 mg C₁, bei 200 mg D₁.

Die Indexwerte für Graphoelemente waren wie folgt verteilt:

bei 100 mg V = 9,8 k = 13,6 σ = 22,2 φ = 5,7
bei 200 mg V = 7,5 k = 10,0 σ = 24,0 φ = 6,4

Die elektroencephalographischen Vigilanzbestimmungen lassen einen geringfügigen sedierenden Effekt von 200 mg AX-A 163 annehmen, der besonders in der 36. bis 54. Minute nach Einnahme des Präparates zur Geltung kommt, in den nachfolgenden psychoexperimentellen Testuntersuchungen aber kaum mehr feststellbar ist.

Die Vigilanz-Stadien A : B : C : D waren bei
100 mg wie 62 : 28 : 10 : 0 (% der Gesamtableitungszeit)
200 mg wie 53 : 36 : 9 : 2 (% der Gesamtableitungszeit)
verteilt.

Die neurologischen Elementarbefunde zeigten keine Besonderheiten. Die subjektiven Angaben brachten keine Hinweise auf störend empfundene Nebenwirkungen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Aserinsky, E.: Two types of Ocular motility occurring in sleep. J.appl.Physiol.8 (1955), 1-10
2. Baust, W.: Ermüdung, Schlaf und Traum
Wissenschaftl. Verlagsges.,
Stuttgart 1970
3. Bürger-Prinz, H.: Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörungen, Stuttgart, Enke 1967
4. Davis, H., Davis, P.A., Loomis, A.L., Harvey, E.N. and Hobart, G.A.: Changes in human brain potentials during the onset of sleep. J. Neurophysiol. 1 (1938), 24 - 38.
5. Dement, W.C.: Eye movements during sleep in Bender, M.B. (ED.): The oculomot. system, Harper and Row, New York ;964
6. Dement, W.C. and Kleitman, N.: Cyclic Variation in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. EEG - Clin - Neurophysiol. 9 (1957) 673 - 689
7. Fischgold, H. und Schwartz, B.A.: In "the nature of sleep" J. and A. Churchill, London 1961
8. Fischgold, H. und Schwartz, B.A.: A clinical, electroencephalographic and polygraphic study of sleep in the human adult. in "The Nature of sleep", herausgegeben v. Wolstenholme, G.E.W. and O'Connor, M.J.u.A., Churchill Ltd., London 1961, 209.
9. Fischgold - Dreyfus-Brisac: Das Elektroencephalogramm Georg-Thieme Verlag, Stuttgart
10. Gibbs, F.A. and Gibbs, E.L.: Diagnostic and Localizing value of elektroencephalographie studies in sleep. Proc.Ass.Res.New.Ment.Dis. 26 (1947), 366-376, Baltimore
11. Gibbs, F.A.: Aktiviation des EEG durch Schlaf
12. Haase, H.J.: Neuroleptika, Tranquilizer und Antidepressiva in Klinik und Praxis. Janssen, GmbH Düsseldorf 1966

13. Hess, R.: Sleep and sleep disturbances in the electroencephalogram. in "Sleep Mechanismus", herausgegeben von Akert, K., Bally, C. and Schade, J.P., Elsevier Verlag, Amsterdam, Progr. in Brain Research, Vol. 18 (1965), 127 - 139
14. Hess, R.: Elektroencephalographische Aspekte des Schlafes. In "Der Schlaf". Neurophysiologische Aspekte", herausgegeben v. U.J. Jovanovic, Joh. Ambr.Barth-Verlag München 1969 19 - 29
15. Hoffmeister, F.: Über den physiologischen und den den medikamentösen Schlaf Dtsch.Med.Wschr. 93, 85, 1968
16. Jessel, E.: Therapie von Angst - Spannungszuständen. Ärztl.Prax. 9 (1957), 10
17. Jovanovic, U.J.: Normal sleep in man. Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1971
18. Jovanovic, U.J.: Schlafforschung und ihre klinischen Aspekte. Nervenarzt 41 1970, 5
19. Jovanovic, U.J. Der normale, abnorme und pathologische Schlaf. "Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin", 71. Kongress (1965), München
20. Jovanovic, U.: Der Schlaf, neurophysiologischer Aspekte. München, Barth 1969
21. Jovanovic, U.J.: "The Nature of Sleep" Verlag Gustav Fischer, Stuttgart 1973
22. Kenez, J.: Medikamentöse Therapie und das Placeboproblem. Mat.Therapeutika 47-52
23. Kiloh, L.G., Walton, J.N., Osselton, J.W. and Farrall, J.: On the significance of the sharp wave occurring at the vertex during the early stages of sleep. EEG Clin. Neurophysiol. 5 (1953), 621
24. Kugler, J. Schindler: Monomorphic bilateral Theta series over the posterior regions EEG Journal 20/1966
25. Kugler, J., Laub, M.: Langsame Augenbewegungen bei Vigilanzschwankungen EEG/EMG 2 1971, 150

26. Kugler, J.: Elektroencephalographie in Klinik und Praxis. G.Thieme, Stuttgart 1966
27. Kugler, J.: Probleme der elektroencephalograph. Schlafdeskription. In: Der Schlaf. Neurophysiologische Aspekte Jovanovic, u.J. (Hrsg.) J.A. Barth, München 1969
28. Kugler, J., R.Finck: Die Schlafaktivtion des EEG mit einem barbituratfreien Mittel (Thalidomid) Psychiat.Neurol., Basel 143: 45-54 1962
29. Kugler, J., M. Laub: Lambda-waves in sleep. Ref. EEG Klin. Neurophysiol. 32 (1972) 332 - 333
30. Kugler, J.: "K-Komplexe" EEG/EMG 4 (1973) 34-36
31. Kugler, J. u.Laub, M.: Lambdoid-Wellen (RHO-Wellen) im Schlaf. In "The Nature of Sleep", herausgeg.v.J.Jovanovic, Gustav Fischer Verlag 1973, 31 - 35
32. Kuhlo, W.: Das Hirnstrombild im Schlaf Münch. Med.Wochenschrift 38 1965, 1942-49
33. Kuhlo, W. und Lehmann, D.: Das Einschlafen und seine neurophysiologischen Korrelate. Arch. für Psychiat. und Zeitschriften für die gesamte Neurologie 205 687 - 716 (1964)
34. Kuschinsky, G. und Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1967), 278 - 279
35. Loomis, A.L., Harvey, E.N. und Hobart, G.A.: Cerebral states during sleep, als studies by brain potentials J. Experim. Psychol. 28 (1937) 2.
36. Martine, P.: Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung Springer Verl.Berl.(1932)
37. Munoz, J.G. und Levitas, A.: Über den durch Medikamente und Placebo hervorgerufenen Schlaf Arzneimittelforsch. 15 (1965)

38. Niebeling, H.G.: Einführung in die Elektroencephalogie
Johann Ambrosius Barth, Leipzig
39. Neugebauer, R.: Der Effekt von Dibenxthiopin ver-
glichen mit Benzodiazepin u. Placebo -
eine elektroencephalogr.klin.Unters.
40. Rechtschaffen, A.
Kales, A.: A manual of standardized and seeringt-
erminology, techniques and scoring
system for sleep stages of human
subjects. US Dept. of Health, Edu-
cation and Welfare, Public Health
Service - Nat.Inst.of Health
Bethesda, Maryland 20014 (1968)
41. Rode, Ch.P.: Gedanken zum Umgang mit Psychopharmaka
Ärztl.Praxis 10 1970 563, 583 - 588
42. Solfrank, G.H.: Spontane Vigilanzschwankungen im EEG
des Menschen bei Tage
43. Streitberger, A.: Der schlafmachende Effekt von
Harnstoffderivaten Inaugural-Disser-
tation der Ludwig Maximilians-Uni-
versität München (1968)
44. Taub, S.J.: The value of Double - Blind studies in
the Evaluation of Drugs.
The Eye, Ear, Nose and Throat
Menthly, 45 (1966), 88 - 89
45. Thomae, Dr. Karl GmbH Pharmakologisches Expose über die
Substanz AX-A 163 - BS
46. Vetter, K. and Die Analyse von Einschlaf- und Schlaf-
Böker, W.: elektroencephalogrammen. Psychiat.Neur.
Basel, 147 (1964)
47. Vetter, K., Horvath, Effect of audiometric parameters on
S.M.: K-Komplex of electroencephalogram.
Psychiat.Neurol.Basel 144 (1962)
103-109
48. Völkl, B. and The problem of the distribution of
Bartsch, M.: K-Komplexes and Beta-spindles in
sleep EEG of young people. In "The
Nature of Sleep", herausgeg. von
Ü.J. Jovanovic, g
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1971

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, für die Auswertung der EEG - Kurven und seine Ratschläge zu vorliegender Arbeit.

Frau M. Laub danke ich besonders für ihre vielfältige Hilfe, die sie mir bei der technischen Durchführung und Auswertung der Arbeit gewährt hat.

L E B E N S L A U F

Am 2. April 1938 wurde ich in Reichenberg als Sohn des kaufmännischen Angestellten Franz Bartmann und seiner Ehefrau Ida, geborene Weisser, geboren.

1944 trat ich in die Volksschule ein.

Das Abitur machte ich 1957 an der Oberschule in Sondershausen/Thüringen.

Danach studierte ich an der TH in Ilmenau und Darmstadt Elektrotechnik.

1964 erhielt ich den Grad eines Dipl.Ing.

1970 begann ich das Zahnmedizinstudium an der J.W.-Goethe-Universität in Frankfurt und setzte es an der Ludwig-Maximilian-Universität in München 1971 fort.

Ende 1974 schließe ich das Studium mit der zahnärztlichen Prüfung ab.

